

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月11日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-066185

[ST.10/C]:

[JP2002-066185]

REC'D 09 MAY 2003

WIPO

PCT

出 願 人

Applicant(s):

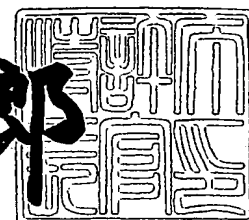
鐘淵化学工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月22日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3028845

【書類名】 特許願

【整理番号】 OSK-4714

【提出日】 平成14年 3月11日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61M 29/02

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台 1-5-8-203

 【氏名】 岩田 博夫

【発明者】

 【住所又は居所】 滋賀県大津市下阪本 6丁目 25-17-309

 【氏名】 西出 拓司

【特許出願人】

 【識別番号】 000000941

 【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

 【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005027

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 頭蓋内血管治療用ステント及び製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 複数のメインストラット及び複数のリンクストラットを構成要素として含むステントであって、前記ステントはステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質から構成され、前記メインストラット及び前記リンクストラットの幅が $100\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下、且つ前記メインストラット及び前記リンクストラットの厚さが $50\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする頭蓋内血管治療用ステント。

【請求項 2】 前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質が金属であることを特徴とする請求項 1 記載の頭蓋内血管治療用ステント。

【請求項 3】 前記金属が金であることを特徴とする請求項 2 記載の頭蓋内血管治療用ステント。

【請求項 4】 前記金属が白金であることを特徴とする請求項 2 記載の頭蓋内血管治療用ステント。

【請求項 5】 外面、内面及び側面を有する複数のメインストラット及びリンクストラットを構成要素として含むステントの製法であって、ステンレス鋼等から構成されるステントを構成する前記メインストラット及び前記リンクストラットの外面、内面及び側面に銅層を形成させる工程（工程 a）、前記銅層で被覆された前記メインストラット及び前記リンクストラットの外面のみが露出するように前記ステントを熱可塑性の樹脂材料に埋め込む工程（工程 b）、前記銅層で被覆された前記メインストラット及び前記リンクストラットの外面にステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質層を形成させる工程（工程 c）、前記熱可塑性の樹脂材料を取り除く工程（工程 d）、前記銅層を取り除く工程（工程 e）、前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質層を前記ステンレス鋼から構成されるステントから取り外し頭蓋内血管治療用ステントを得る工程（工程 f）を含むことを特徴とする請求項 1 から 4 の何れかに記載の頭蓋内血管治療用ステントの製造方法。

【請求項 6】 前記銅層及び／または前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高

い単一の材質層の形成方法がメッキであることを特徴とする請求項5記載の頭蓋内血管治療用ステントの製造方法。

【請求項7】 前記メッキが電解メッキであることを特徴とする請求項6記載の頭蓋内血管治療用ステントの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は頭蓋内血管の治療に使用するステントに関するものであり、さらに詳しくは、頭蓋内血管に形成された狭窄部の拡張治療や、頭蓋内血管に形成された動脈瘤のコイル塞栓治療時に使用するステントに関するものである。

【0002】

【従来の技術】

外科手術における患者の苦痛や負担を軽減させ、quality of life (QOL) を重視する傾向が高まっている。高齢化社会の進行とも相俟って、従来の一律的な標準手術から縮小手術へ、さらには内視鏡下手術などの経皮的な低侵襲治療が重要視され、幾つかの治療法が広く用いられるようになっている。

【0003】

例えば、動脈硬化等に由来する狭心症や心筋梗塞の治療法として、心臓冠動脈狭窄部を体外から挿入したバルーンカテーテルによって拡張し再開通させる経皮的な血管形成術が行われている。従来の外科的なバイパス手術と比較すると、バルーンカテーテルによる経皮的な治療法は外科的な患部の切開を行わないため、組織の損傷が少なく回復が早い。また、治療時間も短く、患者の負担は非常に軽減される。

【0004】

しかし、バルーンカテーテルによる心臓冠動脈狭窄部の拡張治療においては、治療後3ヶ月から6ヶ月程度経過後に約40%程度の患者において発生する再狭窄 (restenosis) が大きな問題となっている。再狭窄を低減させることを目的として、ステントの使用が検討されてきている。

【0005】

ステントは血管、食道、気管、尿道、胆管等の生体内の脈管に形成された狭窄部に留置され、管腔を効率的に確保するための医療用デバイスである。ステントは折り畳まれた状態で脈管内へ導入され、所望の狭窄部へ配置された後、予め決定された寸法へと拡張され留置される。

【0006】

数々の臨床試験により、冠動脈狭窄部にステントを留置することで、バルーンカテーテルのみによる拡張治療の場合よりも有意に再狭窄を低減させることが明らかになった。(The New England Journal of Medicine, 1994, 331, 489-495) ステント留置前後の投薬方法の改良とともにステントの有用性は確固たるものとなり、現在では世界中で広く使用されている。(The New England Journal of Medicine, 1996, 334, 1084-1089)

ステントは構造上、コイルステント (coil stent) とスロテッド・チューブステント (slotted tube stent) に大別される。

【0007】

コイルステントは1本又は複数のワイヤー状のコイルを折り曲げ、必要に応じてレーザー溶接等で接合したステントであり、柔軟性に富み、屈曲した血管へ到達しやすく、血管側枝 (side branch) の閉塞を生じにくい点が長所であるが、血管支持力 (radial force) がやや低い点が短所である。スロテッド・チューブステントはチューブ状の基材にレーザー加工等で開口部を形成したステントであり、血管支持力が高い点が長所であるが、柔軟性が比較的低い点、血管側枝の閉塞を生じやすい点が短所である。しかしながら、コイルステント、スロテッドチューブステントともデザインの改良により、柔軟性と血管支持力を両立させることが可能となっており、いずれのステントとも広く用いられている。

【0008】

典型的なステントの展開図を図1に示す。ステント1は、血管支持力の発現に大きく寄与するメインストラット2、柔軟性の発現に大きく寄与するリンクスト

ラット3、メインストラット2とリンクストラット3によって画成される開口部（セル4）を構成要素として含むのが一般的である。メインストラット2、リンクストラット3、セル4の形状や寸法によってステント1の血管支持力や柔軟性が決定される。

【0009】

また、ステントは予め決定された寸法へ拡張されるとき機構により以下の2種類に大別される。1つは形状記憶合金等から構成されたステントであり、機械的なステントの拡張なしで拡張可能な自己拡張型ステント（self-expandable stent）である。もう1つは機械的なステントの拡張を必要とするステントであり、一般的には脈管、特に動脈及び静脈の狭窄部を拡張治療するために使用される公知のバルーンカテーテルにより拡張されるバルーン拡張型ステント（balloon-expandable stent）である。

【0010】

頭蓋内血管に形成された動脈瘤の治療方法として、従来は開頭手術により動脈瘤の付け根をクリップで挟み込むことで動脈瘤の破裂を防止するクリッピング手術が行われていた。近年、低侵襲治療法として、体外から経皮的に挿入した金属製のコイルによって動脈瘤内を塞栓することで破裂を防止するコイル塞栓治療が普及しつつある。特に、脳ドックの普及により、受診時に動脈瘤が発見される例が多く見られる。こうした患者の大部分は自覚症状が全くなく、開頭手術を必要とする従来のクリッピング手術よりも侵襲の少ないコイル塞栓治療が有用である。

【0011】

しかし、コイルによる頭蓋内動脈瘤の塞栓治療では、適用症例の限界という大きな問題が指摘されている。すなわち、付け根側の幅が広いワイドネック型動脈瘤（wide neck aneurysm）や紡錘状動脈瘤（fusiform aneurysm）では動脈瘤内に留置したコイルが親血管へ逸脱しやすく、逸脱したコイルに形成された血栓が血流によって飛散することで脳梗塞をもたらす危険性が指摘されている。

【0012】

動脈瘤からのコイル逸脱による危険性を低減させるために、コイル塞栓前或いは塞栓後にステントの留置が検討されている。未だ頭蓋内血管治療用のステントが臨床応用されていないため、用いられているステントは主に心臓冠動脈用のステントである。ステントの併用によりコイル逸脱防止の効果が確認されつつあるが、新たな問題点として以下の2点が指摘されている。

【0013】

第1に、心臓冠動脈用のステントを頭蓋内動脈へ安全に留置することが困難な点が挙げられる。頭蓋内動脈は複数の動脈により構成されており、その解剖学的特徴が原因と考えられる。以下に頭蓋内動脈の解剖学的特徴を詳説する。

【0014】

頸椎に沿って頭蓋内へ到達する左右の椎骨動脈が頭蓋内で合一し脳底動脈となる。脳底動脈は前方へ走行し左右の後大脳動脈に分岐する。一方で頭蓋内に到達した内頸動脈は頸動脈サイフォンを經由し、後方へ後交通動脈を、側方へ中大脳動脈を、前方に前大脳動脈を分岐しており、左右の前大脳動脈は前交通動脈によって連結されている。すなわち、後頭部側から前頭部側へ向かって、脳底動脈、後交通動脈、前大脳動脈、前交通動脈の順番で左右の動脈群が連結され、大脳動脈輪 (circle of Willis) を形成している。くも膜下出血の出血源となる動脈瘤の大部分はこの大脳動脈輪に発生することが知られている。大脳動脈輪に形成された動脈瘤に経皮的にアプローチする際には、内頸動脈から頸動脈サイフォンを、或いは椎骨動脈から脳底動脈を經由する必要がある。この過程で複雑な屈曲性状を呈する血管に追従することが必要となる。こうした解剖学上の頭蓋内動脈の複雑な屈曲性状に心臓冠動脈用のステントが追従できないことが、安全な留置を妨げる主要な原因と考えられる。

【0015】

そもそも心臓冠動脈は弾性に富む弾性動脈であり、心拍の影響を強く受ける。また、ある程度の屈曲を有しているため、心臓冠動脈用のステントは血管支持力と柔軟性をバランスさせる設計となっている。一方で頭蓋内動脈は筋性動脈であり、心臓から離れているため心拍の影響を殆ど受けない。従って、頭蓋内血管で使用されるステントの血管支持力はそれほど重要ではなく、心臓冠動脈より屈曲

の度合いが極めて大きい上述の大脳動脈輪や頸動脈サイフォンに追従可能な柔軟性が重要になることは容易に理解されよう。

【 0 0 1 6 】

第 2 に、頭蓋内動脈内における心臓冠動脈用のステントが X 線透視下で視認性が低い点が挙げられる。視認性が低い場合、目的部位への正確なステントの留置が困難になるばかりか、術後の各種診断時に留置したステント性状の情報を得ること困難になり、十分な治療を効果を得る上で障壁となるものである。頭蓋内動脈に留置されたステントを X 線透視下で観察する場合には、観察角度の如何に関わらず頭蓋骨下の観察となるため、骨成分に豊富に含まれるカルシウムの影響で視認性が低くなっていると考えられる。

【 0 0 1 7 】

以上より、心臓冠動脈用のステントを頭蓋内血管に適用することには限界があるというのが臨床現場における共通した認識と言える。こうした背景から頭蓋内血管用ステントに関する先行技術が開示されている。

【 0 0 1 8 】

特表 2 0 0 1 - 5 0 4 7 1 7 号公報では、頭蓋内で使用する巻回シートステント及びステントカテーテルが開示されている。本先行技術では、カテーテルの先端チップの外周に解放可能に巻回シートステントが装着され、非スライド解放機構によって保持されている。非スライド解放機構はカテーテルの基端から遠隔的に操作され、目標とする部位に前記シートステントを留置可能である。前記シートステントは自己拡張型であり、拡張前或いは拡張後の柔軟性を確保するために複数の切除溝孔を備えているが、拡張時には本質的に無孔壁となる技術が開示されている。

【 0 0 1 9 】

一般的にステントを血管内に留置すると、ステントの周囲には血栓が形成され、やがては血栓を置換する形で増殖した平滑筋細胞や内皮細胞を構成成分とする新生内膜で覆われることが知られている。上記公報で開示されているような無孔壁となるシートステントを血管内に留置した場合には、ステントの周囲に形成された血栓が血管内へ垂れ下がり、急性の閉塞を引き起こす危険性が懸念される。

【0020】

さらに、前記シートステントの材質として、コバルトクロムニッケル合金であるエルギロイ、ニッケルチタン合金であるニチノール、ステンレス等が開示されており、X線透視下で視界を高めるためにスズ、タンタル等の放射線不透過性材料での前記シートステントの被覆、さらにはタンタル、プラチナ、或いは金からなる放射線不透過マーカの前記シートステントへの取り付けが開示されている。

【0021】

一般に異種の金属が湿潤条件下で接触すると、異種金属接合腐食（ガルバニック腐食）と呼ばれる腐食が生じることが知られている。この腐食は、それぞれの金属が陽極と陰極になり、電気化学的に金属が溶出することで局部的に生じる電流によるものである。

【0022】

従って、本先行技術に開示されているように、金属材料からなるシートステントのX線透視下における視認性を高めるために異種の金属からなる被覆やマーカの取り付けはガルバニック腐食を生じさせ、血管内で炎症反応を発生させる可能性が極めて高い。こうした炎症反応により血管の閉塞、再狭窄等を生じることが知られているものの、本先行技術ではこの点が全く考慮されていない。

【0023】

【発明が解決しようとする課題】

そこで、以上の問題に鑑み本発明が解決しようとする課題は、安全に頭蓋内動脈へ留置することが可能な柔軟性を備え、ガルバニック腐食等に起因する血管内での生体反応を惹起することなく、X線透視下での視認性を高めた頭蓋内血管治療用ステント及びその製造方法を提供することである。

【0024】

【課題を解決するための手段】

上記課題を解決するために、頭蓋内血管を治療するために前記頭蓋内血管に留置され、複数のメインストラット及び複数のリンクストラットを構成要素として含むステントであって、前記ステントはステンレス鋼よりもX線不透過性の高い

単一の材質から構成され、前記メインストラット及び前記リンクストラットの幅が $100\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下、且つ前記メインストラット及び前記リンクストラットの厚さが $50\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする頭蓋内血管治療用ステントを構成した。

【0025】

ここで、前記ステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質は金属であることが好ましく、金又は白金であることがさらに好ましい。

【0026】

また、頭蓋内血管を治療するために前記頭蓋内血管に留置され、外面、内面及び側面を有する複数のメインストラット及び複数のリンクストラットを構成要素として含むステントの製法であって、ステンレス鋼等から構成されるステントを構成する前記メインストラット及び前記リンクストラットの外面、内面及び側面に銅層を形成させる工程（工程a）、前記銅層で被覆された前記メインストラット及び前記リンクストラットの外面のみが露出するように前記ステントを熱可塑性の樹脂材料に埋め込む工程（工程b）、前記銅層で被覆された前記ストラットの外面にステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質層を形成させる工程（工程c）、前記熱可塑性の樹脂材料を取り除く工程（工程d）、前記銅層を取り除く工程（工程e）、前記ステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質層を前記ステンレス鋼から構成されるステントから取り外し頭蓋内血管治療用ステントを得る工程（工程f）を含むことを特徴とする頭蓋内血管治療用ステントの製造方法を構成した。

【0027】

ここで、前記銅層及び／または前記ステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質層の形成方法はメッキであることが好ましく、電解メッキであることがさらに好ましい。

【0028】

【発明の実施の形態】

以下に本発明に係る頭蓋内血管治療用ステント及び製造方法の種々の実施形態を詳細に説明する。

【 0 0 2 9 】

本発明に係る頭蓋内血管治療用ステント 1 は、図 1 に示すように複数のメインストラット 2 及び複数のリンクストラット 3 を構成要素として含むものであればよく、その構造及びデザインに一切の制限を受けない。すなわち、コイルステントでもよく、スロテッド・チューブステントでもよいが、前記メインストラットの幅 5、前記リンクストラットの幅 6 及び前記メインストラットの厚さ 7、前記リンクストラットの厚さ 8 を自在にコントロールしやすいという観点からは、スロテッド・チューブステントの方が好ましい。

【 0 0 3 0 】

また、前記ステント 1 が予め決定された寸法へ拡張されるとき機構にも一切の制限を受けない。すなわち、自己拡張型ステントでもよく、バルーン拡張型ステントでもよい。

【 0 0 3 1 】

本発明に係る頭蓋内治療用ステント 1 は、複数のメインストラット 2 及び複数のリンクストラット 3 を構成要素として含むステントであって、前記ステント 1 はステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質 1 1 から構成され、前記メインストラット 2 及び前記リンクストラット 3 の幅が $100\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下、且つ前記メインストラット 2 及び前記リンクストラット 3 の厚さが $50\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする。

【 0 0 3 2 】

現在、頭蓋内血管治療用にも転用される心臓冠動脈用ステントの材質の大部分はステンレス鋼 (SUS316L) である。前記心臓冠動脈用ステントを頭蓋内血管に転用する場合のデメリットとして、屈曲した頭蓋内血管への追従性が低く安全にステントを留置できないこと、X 線透視下での頭蓋内血管におけるステントの視認性が低いことの 2 点が挙げられるのは前述のとおりであるが、心臓冠動脈用ステントの材質の大部分がステンレス鋼 (SUS316L) であることを考慮に入れると、本発明における頭蓋内血管治療用ステントにステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い材質を使用する必要がある。

【 0 0 3 3 】

もちろん、頭蓋内血管治療用ステント1の材質としてステンレス鋼を使用し、心臓冠動脈用ステントよりもストラット厚さを増すことで頭蓋内血管におけるステントの視認性を向上させることも可能である。しかし、ストラット厚さの増加は必然的にステントの柔軟性を低下させ、惹いては屈曲した頭蓋内血管への追従性を低下させることが容易に想像される。従って、ステンレス鋼よりもX線不透過性の高い材質を使用する事が重要となる。

【0034】

ここで「単一」とは一種類だけで他のものが混ざっていないことを示すだけでなく、全体的或いは部分的な被覆がないことを示すものと定義する（但し、金属の場合には単一の元素から形成されていることだけ意味するのではなく、単一の合金から形成されていてもよい。一方、後述する各種プラスチック材料等にX線不透過性物質を添加する方法においては例外的にX線不透過性物質のみを数えることとし、X線不透過性物質の種類が単一であればよい。）。すなわち、X線不透過性の向上を目的としたステントへのステント組成と異なるX線不透過物のコーティング、或いはステントへのステント組成と異なるX線不透過マーカの取り付け等は本発明に含まない。以下にその理由を詳説する。

【0035】

前記X線不透過コーティングや前記X線不透過マーカは金属を主成分とする場合が一般的である。頭蓋内血管治療用ステントが金属から構成される場合、前記X線不透過コーティングや前記X線不透過マーカの取り付けにより異種金属同士が接合される。その結果、血管内のような湿潤条件下ではガルバニック腐食として知られる異種金属接合腐食が生じる。この腐食は電気化学的な金属の溶出によるものであり、血管内で炎症反応を惹起し、血管の閉塞、再狭窄等を生じる可能性が極めて高い。従って、こうした血管内での反応を防止する観点から、頭蓋内血管治療用ステント1は単一の材質11から構成されることが好ましいのである。

【0036】

ここで前記頭蓋内血管治療用ステント1の材質は金属であることが好ましく、更に密度が 13 g/cm^3 以上の金属であることが好ましく、特に金又は白金で

あることが好ましい。各種プラスチック材料にバリウム化合物、タンタル、金、白金、銀等の微粉末を混合することでステンレス鋼よりも高いX線不透過性を実現することが可能であるが、こうしたプラスチック材料からステントを構成する場合には製造工程が煩雑になるばかりか、完成したステントの寸法精度が低いという問題が生じる。従って、前記頭蓋内血管治療用ステントの材質は金属であることが好ましい。ステントは血管内に永久的に留置されるため、生体との反応が殆ど起こらない金又は白金がさらに好ましい。金や白金はX線不透過性も極めて高いため、頭蓋内での視認性を高める点からも好ましい材質である。

【0037】

本発明に係る頭蓋内血管治療用ステント1を構成する複数のメインストラット2及び複数のリンクストラット3について、前記メインストラット2及び前記リンクストラット3の幅が $100\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下、且つ前記メインストラット2及び前記リンクストラット3の厚さが $50\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする。前記範囲内で前記メインストラット2及び前記リンクストラット3の幅及び厚さを調整することで、狭窄部の拡張治療や塞栓コイルの逸脱防止といった目的に応じた頭蓋内血管治療用ステント1を、或いは脳底動脈、大脳動脈輪、頸動脈サイフォンといった治療部位に応じた頭蓋内血管治療用ステント1を設計可能である。

【0038】

頭蓋内血管治療用ステントに要求される第一の特性は高屈曲の血管に追従可能な柔軟性であるが、狭窄部の拡張、塞栓コイルの逸脱防止を目的とするため、ある程度の血管支持力が必要になる。血管支持力はステントのデザインにも大きな影響を受けるが、同一のデザインの場合は前記メインストラット2及び前記リンクストラット3の幅と厚さの相互関係で概ね決定される。発明者らは鋭意検討の結果、前記メインストラット2及び前記リンクストラット3の幅が $100\mu\text{m}$ 未満である場合、或いは前記メインストラット2及び前記リンクストラット3の厚さが $50\mu\text{m}$ 未満である場合は、前記ステントの柔軟性が高まるものの、血管支持力が相対的に低くなる傾向を呈し、頭蓋内血管治療用ステント1として不適であることを見出した。また、前記メインストラット2及び前記リンクストラット

3の幅が200 μ m以上である場合、或いは前記メインストラット2及び前記リンクストラット3の厚さが100 μ m以上である場合は、前記ステント1の血管支持力が高まるものの、柔軟性が相対的に低くなる傾向を呈し、頭蓋内血管治療用ステントとして不適であることを見出した。

【0039】

本発明に係る頭蓋内血管治療用ステント1の製法は、頭蓋内血管を治療するために前記頭蓋内血管に留置され、外面、内面及び側面を有する複数のメインストラット2及び複数のリンクストラット3を構成要素として含むステントの製法であって、ステンレス鋼等から構成されるステント12を構成する前記メインストラット及び前記リンクストラットの外面、内面及び側面に銅層9を形成させる工程（工程a）、前記銅層9で被覆された前記ストラットの外面のみが露出するように前記ステントを熱可塑性の樹脂材料10に埋め込む工程（工程b）、前記銅層9で被覆された前記ストラットの外面にステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質層11を形成させる工程（工程c）、前記熱可塑性の樹脂材料10を取り除く工程（工程d）、前記銅層9を取り除く工程（工程e）、前記ステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質層11を前記ステンレス鋼から構成されるステント12から取り外し頭蓋内血管治療用ステント1を得る工程（工程f）を含むことを特徴とし、前記銅層9及び／または前記ステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質層11の形成方法はメッキであることが好ましく、電解メッキであることがさらに好ましいものである。

【0040】

本発明における頭蓋内血管治療用ステント1の製法は、ステンレス鋼等のステント12をテンプレートとする製法であり、前記銅層9や前記ステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質層11の厚さをコントロールすることで、前記頭蓋内血管治療用ステント1のメインストラット2やリンクストラット3の幅や厚さを自在に制御することが可能である。この制御により、狭窄部の拡張治療や塞栓コイルの逸脱防止といった目的に応じた頭蓋内血管治療用ステント1を、或いは脳底動脈、大脳動脈輪、頸動脈サイフォンといった治療部位に応じた頭蓋内血管治療用ステント1を容易に製造することが可能である。

【0041】

工程 a はメッキであることが好ましく、電解メッキであることがさらに好ましい。メッキには電解メッキ、化学メッキ、溶融メッキ、溶射メッキ、蒸着メッキ、気相メッキ、粉体メッキ等があるが、汎用性、メッキ厚さ調整の容易性等を考慮に入れると、電解メッキが好ましい。

【0042】

硫酸銅 200～240 g/l、硫酸 30～65 g/l を含有する酸性銅メッキ浴中で、ステンレス製ステント 12 を陰極、銅板もしくは白金をメッキしたチタン等を陽極として電解メッキを行うことで容易に銅層を形成可能である。浴温度は 20～50℃ が好ましく、浴の攪拌を行うことが好ましい。また、電流密度は 2～8 A/dm² が好ましく、浴温度、電流密度、メッキ時間をコントロールすることで銅層の厚さを制御できる。メッキ浴の組成等は上記の組成に限定されるものではなく、公知のメッキ浴組成或いは市販の各種メッキ浴が好適に使用される。

【0043】

工程 b で使用する樹脂材料 10 は特に限定されない。熱可塑性で、特定の溶剤に可溶な樹脂材料であればあらゆる樹脂材料が使用可能で、例を挙げると、ポリエステル、ポリエステルエラストマー、ポリアミド、ポリアミドエラストマー、ポリウレタン、ポリウレタンエラストマー、ポリオレフィン、ポリオレフィンエラストマー、ポリカーボネート等が好適に使用できる。樹脂材料 10 への埋め込み方法も限定されず、公知の方法が使用可能である。例えば、樹脂材料 10 の外側に銅層 9 で被覆されたステント 12 を被せた後、ステント 12 の外側に前記樹脂材料と融着しない材料種から構成された熱収縮チューブを被せ、前記樹脂材料の融点以上に加熱することで前記熱収縮チューブを収縮させる方法により、容易に前記ストラットの外面のみが露出するように埋め込むことが可能である。

【0044】

工程 b においては前記ストラットの外面のみが露出していることが重要である。もし、前記ストラットの側面の一部が露出していると、工程 c において前記ストラットの外面及び側面に前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材

質層 11 が形成され、工程 f において前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質層 11 を頭蓋内血管治療用ステント 1 として取り外すことが困難になる。

【0045】

工程 c はメッキであることが好ましく、電解メッキであることがさらに好ましい。メッキには電解メッキ、化学メッキ、溶融メッキ、溶射メッキ、蒸着メッキ、気相メッキ、粉体メッキ等があるが、汎用性、メッキ厚さ調整の容易性等を考慮に入れると、電解メッキが好ましい。

【0046】

前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質層 11 として金を用いる場合は、シアン化金カリウム 4～8 g/l、クエン酸カリウム 30～40 g/l、第一リン酸カリウム 30～40 g/l、クエン酸 20～30 g/l、エチレンジアミン二酢酸ニッケル 2～3 g/l を含有する酸性浴中で、工程 b で樹脂材料 10 に埋め込まれたステント 12 を陰極、白金をメッキしたチタン等を陽極として電解メッキを行うことで容易に金層を形成可能である。浴温度は 20～50℃ が好ましく、浴の攪拌を行うことが好ましい。また、電流密度は 1～5 A/dm² が好ましく、浴温度、電流密度、メッキ時間をコントロールすることで金層の厚さを制御できる。メッキ浴の組成等は上記の組成に限定されるものではなく、公知のメッキ浴組成或いは市販の各種メッキ浴（例えば、テンペレックス 8400；日本エレクトロプレイティング・エンジニアーズ株式会社製）が好適に使用される。

【0047】

また、前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質層 11 として白金を用いる場合は、四塩化白金五水和物 4 g/l、リン酸水素アンモニウム 20 g/l、リン酸水素ナトリウム十二水和物 100 g/l を含むリン酸塩浴中で、工程 b で樹脂材料 10 に埋め込まれたステント 12 を陰極、白金をメッキしたチタン等を陽極として電解メッキを行うことで容易に白金層を形成可能である。浴温度は 90～100℃ が好ましく、浴の攪拌を行うことが好ましい。また、電流密度は 0.3～1 A/dm² が好ましく、浴温度、電流密度、メッキ時間をコン

トロールすることで白金層の厚さを制御できる。メッキ浴の組成等は上記の組成に限定されるものではなく、公知のメッキ浴組成或いは市販の各種メッキ浴（例えば、プラタネックス 3 L S ; 日本エレクトロプレイティング・エンジニアーズ株式会社製）が好適に使用される。

【0048】

工程 d では工程 b で用いた熱可塑性の樹脂材料 10 の良溶媒を用いて前記樹脂材料 10 のみを溶解させることが好ましい。前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質層 11 が金又は白金である場合、いずれも各種溶媒に対して非常に安定であるため、前記樹脂材料 10 の良溶媒を好適に使用できる。一例を挙げると、前記樹脂材料 10 としてソフトセグメントがポリエーテル、ハードセグメントがナイロン 12 から成るポリアミドエラストマーを使用した場合、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールを用いることで前記樹脂材料 10 のみを短時間で溶解除去することが可能である。

【0049】

工程 e では硝酸により銅層 9 を溶解除去することが好ましい。前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質層 11 が金又は白金である場合、いずれも硝酸に対して非常に安定であるため、硝酸を好適に使用できる。

【0050】

各工程後には必要且つ十分な洗浄工程や乾燥工程を実施することが好ましい。また、工程 a や工程 c で電解メッキを行った場合には、電解に伴って水素ガスが発生する。工程 e では硝酸による銅層 9 の溶解に伴って水素ガスが発生する。何れの工程においても、発生した水素ガスが各層間に吸蔵されることで層の強度が低下する水素脆性破壊が起こりうる。こうした破壊を防止するため、工程 a、工程 c、工程 e 後にはベーキング処理を施すことが好ましい。工程 c 後のベーキング処理にあたっては前記樹脂材料 10 の融点を考慮に入れる必要があるが、各ベーキング処理とも 150～300℃の範囲で行うことが好ましい。

【0051】

また、本発明に係る頭蓋内血管治療用ステント 1 の製造方法としては上述の方法以外に、前記ステンレス鋼よりも X 線不透過性の高い単一の材質 11 から構成

されるパイプをレーザーカットによりステント形状に加工する方法や、前記ステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質11から構成されるワイヤを編み込むことでステント形状に加工する方法等の公知の方法も好適に使用できることは言うまでもない。

【0052】

【実施例】

以下に本発明に係る具体的な実施例及び比較例について詳説するが、本発明は以下の例に限定されるものではないことは自明である。

【0053】

(実施例1)

(工程a) SUS316Lステンレス鋼からレーザーカットにより作製したスロテッド・チューブステント(拡張時直径:3.0mm、長さ:18mm、ステント長さ方向のリンク数:6、ステント円周方向のリンク数:6)を陰極、白金をメッキしたチタンを陽極として、25℃の酸性銅メッキ浴(硫酸銅200g/l、硫酸50g/l)中でマグネティックスターラーにより浴を攪拌しながら、電流密度7.8A/dm²で30分間電解メッキを行い、前記スロテッド・チューブステントの内面、外面及び側面に厚さ約10μmの銅層を形成した。電解メッキ後に蒸留水中で洗浄を行い、乾燥させた。

(工程b) 樹脂材料としてポリアミドエラストマー(商品名:PEBAX7233;elfatocem社製)を用いて押出成形により作製したシングルルーメンチューブ(内径0.53mm、外径1.55mm)の外面に前記約10μmの銅層を形成したスロテッド・チューブステントを被せ、前記ステントの外面に熱収縮チューブを被せた後、流量20l/min、温度210℃の熱風にて30秒間加熱することで前記ステントを樹脂材料に埋め込んだ。

(工程c) 前記埋め込んだステントを陰極、白金をメッキしたチタンを陽極として、65℃の金メッキ浴(テンペレックス8400;日本エレクトロプレイティング・エンジニアーズ株式会社製)中でマグネティックスターラーにより浴を攪拌しながら、電流密度0.8A/dm²で60分間電解メッキを行い、前記ステントの外面に厚さ約55μmの金層を形成した。電解メッキ後に蒸留水中で洗浄

を行い乾燥させた。乾燥後、150℃のオーブン中で1時間熱処理を行い、電解メッキ中に発生し金層に吸蔵された水素ガスを除去した。

(工程d) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(ナカライテスク株式会社製、以下HFPと呼称) 5ml中に金メッキ後のステントを浸漬し、室温で12時間放置することでポリアミドエラストマーを溶解除去した。12時間後、新しいHFP 5mlと交換し、室温で1時間放置し洗浄した。洗浄後、室温にて乾燥させた。

(工程e、f) 硝酸(和光純薬株式会社製)を2Nの濃度に調整し、5mlの2N硝酸中にポリアミドエラストマーを除去した金メッキ後のステントを浸漬し、室温で12時間放置することで銅層を溶解除去した。12時間後、蒸留水にて洗浄し乾燥させた。乾燥後、150℃のオーブンで1時間熱処理を行い、銅層の溶解中に発生し金層に吸蔵された水素ガスを除去した。除去後、金メッキ層をSUS316Lステンレス鋼製スロテッド・チューブステントから取り外し、金のみで形成されたステントを5個得た。

【0054】

(実施例2)

工程cにおける金の電解メッキ時間を90分間とし、約100μmの金層を形成させた以外は実施例1と同様に5個作製した。

【0055】

(実施例3)

工程cで80℃の白金メッキ浴(プラタネックス3LS;日本エレクトロプレイング・エンジニアーズ株式会社製)中でマグネティックスターラーにより浴を攪拌しながら、電流密度2.0A/dm²で300分間電解メッキを行い、前記ステントの外面に厚さ約60μmの白金層を形成させた以外は実施例1と同様に5個作製した。

【0056】

(比較例1)

実施例1で使用したSUS316Lステンレス鋼からレーザーカットにより作製したスロテッド・チューブステント5個を比較例1とした。

【0057】

(比較例2)

工程cにおける金の電解メッキ時間を30分間とし、約30 μ mの金層を形成させた以外は実施例1と同様に5個作製した。

【0058】

(比較例3)

工程cにおける金の電解メッキ時間を120分間とし、約110 μ mの金層を形成させた以外は実施例1と同様に5個作製した。

【0059】

(ステント各部の寸法測定)

実施例及び比較例について、ステント1個当たり3箇所のメインストラット及びリンクストラットの幅及び厚さをマイクロハイスコープ(VH-7000; 株式会社キーエンス製)を用いて150倍拡大条件下で測定した。3箇所の平均値を測定値とし、3個のステントの平均値及び標準偏差を表1に示した。

【0060】

(血管支持力評価)

3.0 \times 2.0mmのバルーンを備えたPTCA(経皮経管的冠動脈形成術)用のバルーンカテーテルのバルーン部に各実施例および比較例のステントを被せ、クリッピングした。37 $^{\circ}$ C温水中に内径3mm、外径6mmのシリコンチューブを配置し、該シリコンチューブ内でバルーンを拡張し各ステントを留置した。(加圧速度:0.101MPa/sec、加圧圧力:0.811MPa、加圧時間:30sec)留置後、シリコンチューブを切開して各ステントを取り出し、メインストラット及びリンクストラットの損傷の有無から血管支持力を評価した。ステントの拡張に伴ってメインストラット或いはリンクストラットに著しい変形や断裂などの損傷が認められたものは血管支持力が不十分と判断した。n=3のステントを用いて評価を行った結果を表1に示す。

【0061】

(柔軟性評価)

3.0 \times 2.0mmのバルーンを備えたPTCA(経皮経管的冠動脈形成術)用の

バルーンカテーテル13のバルーン部に各実施例及び比較例のステントを被せ、クリンピングした。37℃温水中に図4に示すような第一屈曲部14a及び第二屈曲部14bを備えた模擬頭蓋内血管14（内径3mm、外径6mm、高密度ポリエチレン製、第一及び第二屈曲部の曲率半径3mm）を屈曲プレート15に配置し、前記模擬頭蓋内血管内には0.014”のガイドワイヤ16を予め挿通しておいた。各ステントをクリンピングしたバルーンカテーテル13をスライドテーブルを用いて10mm/secの速度で前記模擬頭蓋内血管内へ挿入し、挿入の可否により柔軟性を評価した。n=3のステントを用いて評価を行った結果を表1に示す。

【0062】

（視認性評価）

模擬的な頭蓋内環境として、プラスチック容器18に蒸留水19を満たし、プラスチック容器底面から水面までの距離を20cmとした。図5に示すように手術台20の上に配置したプラスチック容器18の底面にステント1を配置し、X線造影装置17（BV-300、フィリップス株式会社製）を用いて造影を行い、各ステントの視認性を評価した。n=3のステントを用いて評価を行った結果を表1に示す。

【0063】

（評価結果）

【0064】

【表1】

	材質	メイン ストラット 厚さ (μm)	メイン ストラット 幅 (μm)	リンク ストラット 幅 (μm)	血管 支持性 (※1)	柔軟性 (※2)	視認性 (※3)
実施例1	金	57±4	163±9	115±5	○	○	○
実施例2	金	93±6	185±9	132±8	○	○	○
実施例3	白金	65±3	170±6	121±5	○	○	○
比較例1	SUS316L	117±3	118±5	69±2	○	△	×
比較例2	金	31±2	140±7	94±3	×	○	○
比較例3	金	110±8	210±8	144±7	○	×	○

※1：○ (ステント拡張時にメインストラット及びリンクストラットの破損なし)
 × (ステント拡張時にメインストラット又はリンクストラットが破断)

※2：○ (第一屈曲部、第二屈曲部ともに通過可能)
 △ (第一屈曲部通過可能、第二屈曲部不通過)
 × (第一屈曲部不通過)

※3：○ (ステンレス鋼製ステントよりも高い視認性)
 × (ステンレス鋼製ステントと同程度の視認性)

【0065】

本発明に係る実施例1から3では、バルーンによる拡張に伴ってメインストラット及びリンクストラットに如何なる破損も認められず、ある程度の血管支持性

を有することが示された。また、模擬頭蓋内血管の第一屈曲部及び第二屈曲部の通過が可能だったことから、十分な柔軟性を有することが明らかになった。また、材質として金（実施例1及び2）、白金（実施例3）を用いているため視認性が良好だった。

【0066】

比較例1では血管支持性は良好だったものの、柔軟性評価において第二屈曲部を通過することができず、やや柔軟性に劣る結果となった。さらに、材質が既存の心臓冠動脈用ステントと同じSUS316Lであるため、ステントの視認性は比較的悪かった。

【0067】

比較例2では、メインストラットが比較的薄いこと、材質が金であることから、柔軟性及び視認性が高いことが明らかになった。しかし、メインストラットが薄いため、模擬血管内でステントを拡張した場合にステント1個当たり3から5箇所の頻度でストラットの切断が発生し、血管支持力が不足していることが示された。

【0068】

一方、比較例3では、バルーンによる拡張に伴ってメインストラット及びリンクストラットに如何なる破損も認められず、ある程度の血管支持性を有することが示された。また、視認性も良好だった。しかし、メインストラットやリンクストラットの幅及び厚さが大きいため柔軟性に乏しく、柔軟性評価において第一屈曲部を通過することができなかった。

【0069】

【発明の効果】

以上の如く、本発明の頭蓋内血管治療用ステントによれば、複数のメインストラット及び複数のリンクストラットを構成要素として含むステントであって、前記ステントはステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質から構成され、前記メインストラット及び前記リンクストラットの幅が $100\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下、且つ前記メインストラット及び前記リンクストラットの厚さが $50\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とするため、安全に頭蓋内動脈へ留置する

ことが可能で、ガルバニック腐食等に起因する血管内での生体反応を惹起することなく、X線透視下での視認性を高めた頭蓋内血管治療用ステントを提供することが可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に係る頭蓋内血管治療用ステントの一例の展開図である。

【図2】

本発明に係る頭蓋内血管治療用ステントの一部拡大正面図と側面図である。

【図3】

本発明に係る頭蓋内血管治療用ステントの製造方法を示す概略模式図である。

【図4】

本発明に係る頭蓋内血管治療用ステントの柔軟性を評価する実験系の模式図である。

【図5】

本発明に係る頭蓋内血管治療用ステントの視認性を評価する実験系の模式図である。

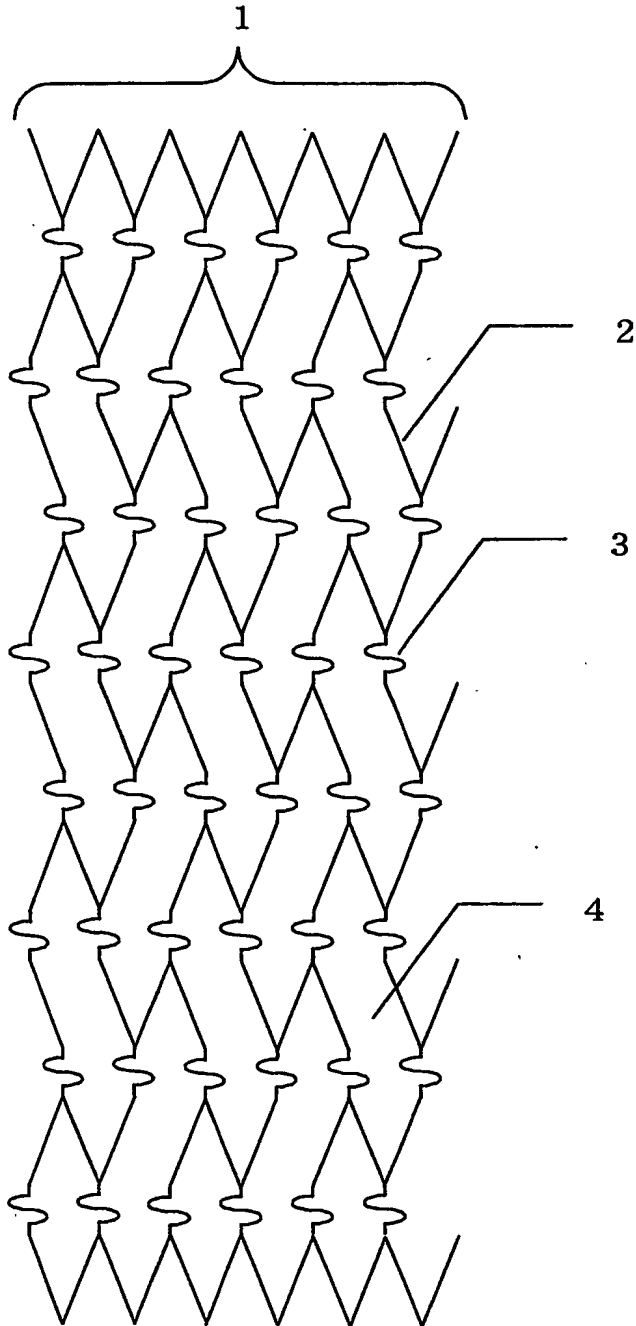
【符号の説明】

- 1 頭蓋内血管治療用ステント
- 2 メインストラット
- 3 リンクストラット
- 4 セル
- 5 メインストラットの幅
- 6 リンクストラットの幅
- 7 メインストラットの厚さ
- 8 リンクストラットの厚さ
- 9 銅層
- 10 樹脂材料
- 11 ステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質層
- 12 ステンレス鋼等から構成されるステント

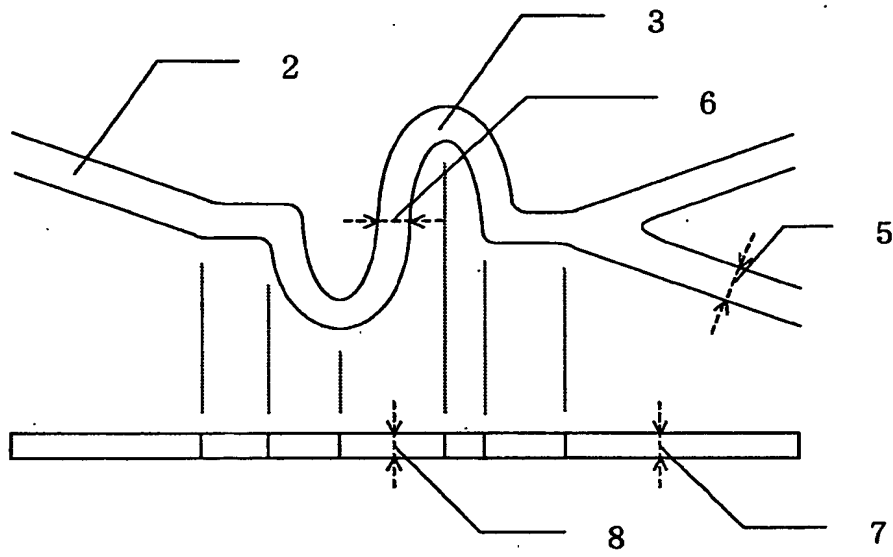
- 13 P T C A用バルーンカテーテル
- 14 模擬頭蓋内血管
 - 14 a 第一屈曲部
 - 14 b 第二屈曲部
- 15 屈曲プレート
- 16 ガイドワイヤ
- 17 X線造影装置
- 18 プラスチック容器
- 19 蒸留水
- 20 手術台

【書類名】 図面

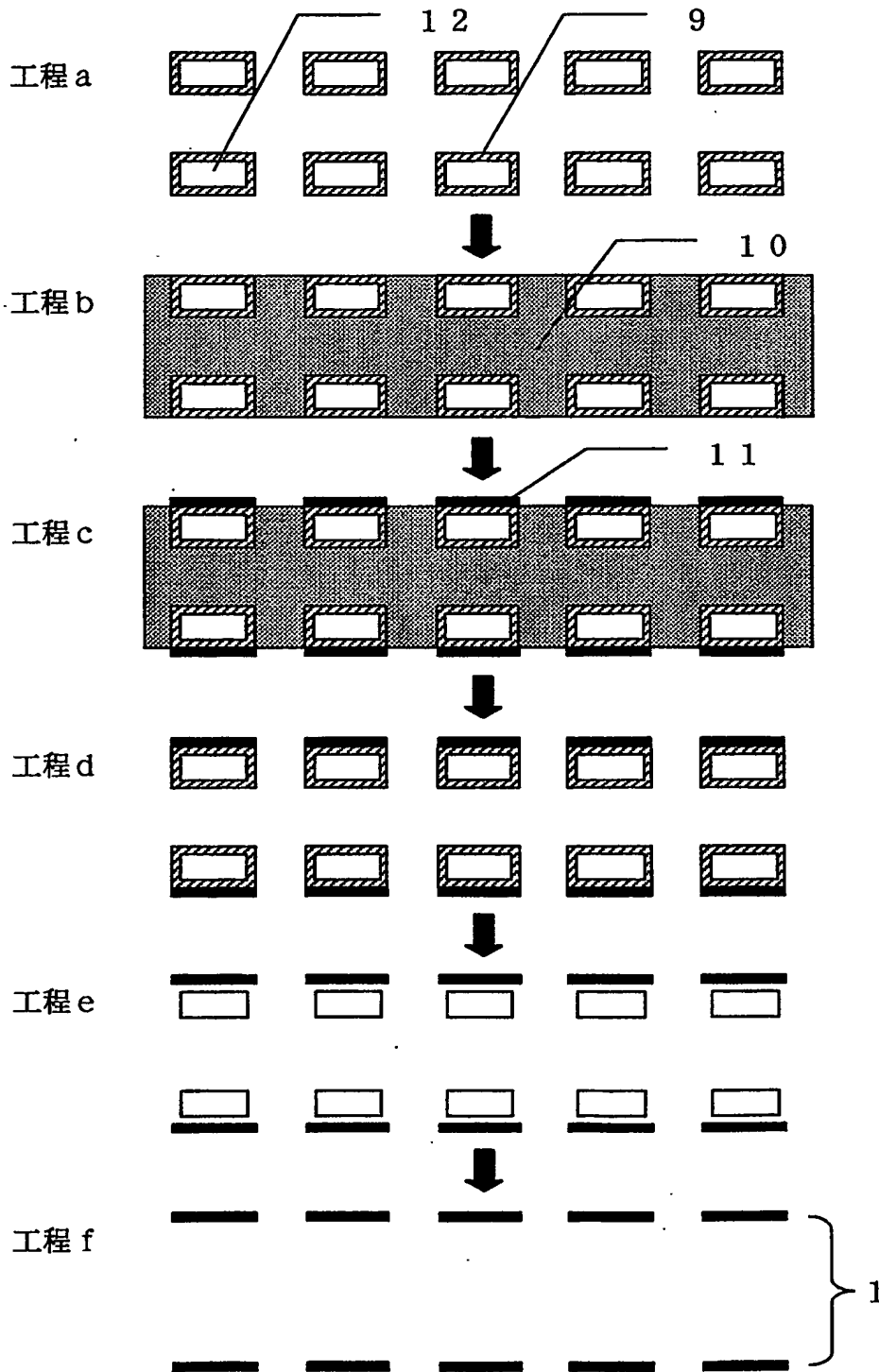
【図 1】



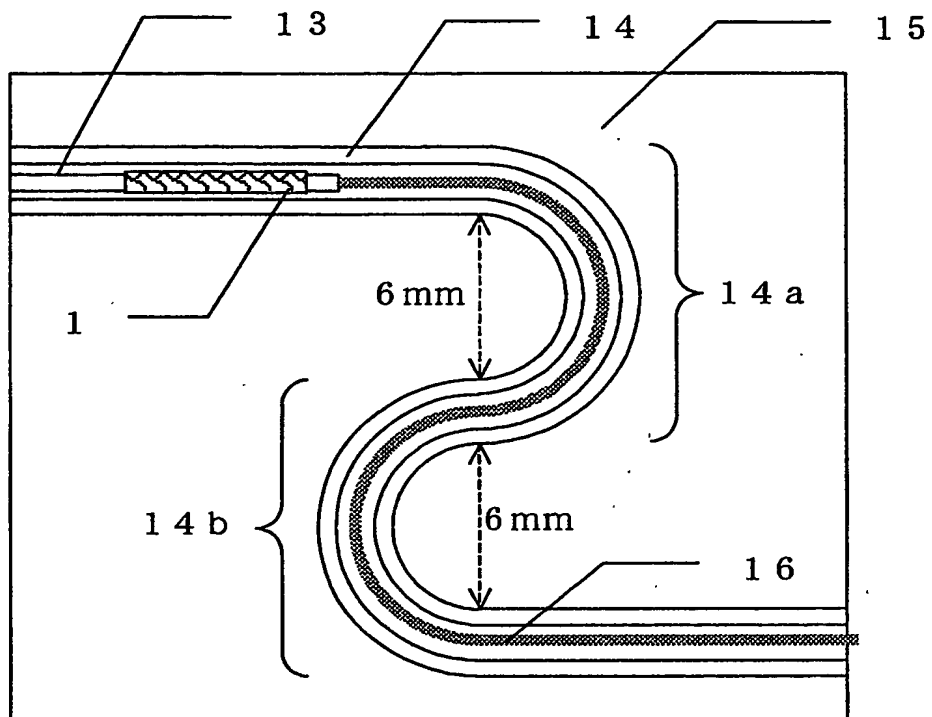
【図 2】



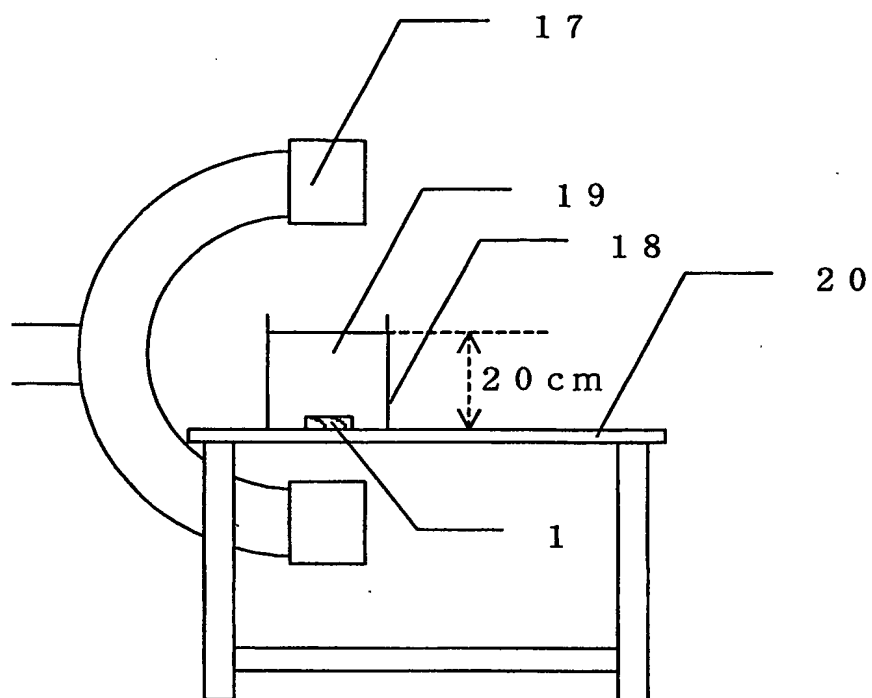
【図3】



【図 4】



【図5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】安全に頭蓋内動脈へ留置することが可能で、ガルバニック腐食等に起因する血管内での生体反応を惹起することなく、X線透視下での視認性を高めた頭蓋内血管治療用ステントを提供する。

【解決手段】複数のメインストラット及び複数のリンクストラットを構成要素として含むステントであって、前記ステントはステンレス鋼よりもX線不透過性の高い単一の材質から構成され、前記メインストラット及び前記リンクストラットの幅が $100\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下、且つ前記メインストラット及び前記リンクストラットの厚さが $50\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする頭蓋内血管治療用ステントを構成した。

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000941]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
氏 名 鐘淵化学工業株式会社